Flash Notes

Pharmacology | CNS

NON Selective COX inhibitors

SALICYLATES

عندنا دوا اسمه sodium salicylate فاكرين فى العملى بتاع الفارما يمكن أول سكشن كان بيتكلم عن شكل الدوا وكان بيقولى ان فيه انواع من الـtablets وكان من ضمنها حاجة اسمها enteric coated ، كان مقصود بيها ايه ؟؟ غلاف محطوط على الدوا ، عشان !! فى احتمال من اتنين ، يا إما احمى المعدة من الدوا علشان الدوا irritant وده اللى بيحصل مع الـsodium salicylate ، يا إما احمى الدوا من الـHCL ، فيه ادوية بتتكسر فى الحمض ، وفاكرين يمكن قريب الـ proton pump inhibitors كنت بعملهم enteric coated علشان احميهم من الحمض .

هنسمع إن شاء الله فى اخر الحصة انهاردة عن حاجة اسمها الـsalicylamide هنسمع عن دوا اسمه Diflunisal هنسمع عن دوا اسمه Benorylate كلهم مشتقات من الـSalicylic acid بس ينفع يتاخدوا systemic ، سؤال بقى .. هل هما non-irritant ؟؟ هما much less irritant لكن still بيعملوا GIT irritation ودايماً الشكوى منهم حموضة وحرقان .

ده بالنسبة للجزء بتاع الكيميا، تعالى بقى لل kinetics و هنتكلم فيه عن الـADME كالعادة ..

Kinetics

كان عندنا دوا اسمه الـMorphine ، الـkinetics بتاعته كانت ايه بسرعة خالص بقى ؟

A →Oral بس له low oral bioavailability ، بيتاخد IM ، SC ، و IV وبالذت فى الـ shock ،

D →يعدى الـBBB ويعدى الـ placenta و عمل مشكلتين لما عدى فى الحوامل ، عمل Addiction وفى الولادة عمل Neonatal asphyxia ،

الـfate بتاعه→ كان conjugation with glucuronic acid ، بيدى مركبين → .

3 Morphine ملوش قيمة، 6 Morphine --> more active وكان فيه جزء صغير بينزل unchanged فى الـ urine، saliva، stomach، bile ، milk.

تعالى بقى نبص على الـAspirin أو على مجموعة الـsalicylate .. in general, كدة.

1-Absorption→ They are well absorbed orally ، ومش هتتفاجئ لما اقولك جزء منهم بيمتص فى الـ stomach ان الـ stomach is not a site for drug absorption؛ بس علشان المعدة acidic والدوا acidic فهيبقى unionized فهيبقى lipid soluble.

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

هل كل الدوا هيمتص من الـstomach ؟؟ لأ ، ليه ؟؟

علشان مفيش vascularity عالية، مفيش surface area كبيرة، وحاجة مهمة الـcontact time ، الدوا مش بيقعد فترة كبيرة فى المعدة، لكن الجزء بتاع الـduodenum ده غالباً اكبر جزء من الـAspirin بيمتص منه ، اشمعنا ! الـpH مهياش alkaline لسة والـblood supply عالى والـ surface area كبيرة ف معظم الـAspirin بيمتص from upper intestine ، فاكرين المرة اللى فاتت لما قولنا لو وصلنا لتحت كدة للـilum وده الـpH بتاعته highly alkaline يبقى معظم الدوا ionized ف مش هيمتص يفضل قاعد محبوس اللى احنا سميناها ion trapping .

هتلاقى كتاب القسم كاتب إن الـ absorption is better from intestine but more from the intestine .

2-تعالى بقى نبص على الـ**distribution** ومعلش هنسبق الاحداث شوية بس علشان الموضوع يبقى ماشى systematic ..

احنا عندنا ٣ نقط ، اخباره ايه فى الـBBB، placenta وplasma proteins ..

- الـBBB دى مفروغ منها ، كل الـCNS drugs بتعدى ،
- الـplacenta وخلى بالك علشان نوفر وقت الـAspirin لو اتاخد فى اول تلات شهور يعمل مشكلة ولو اتاخد قبل الولادة كدة فى الاواخر يعمل ٣ مشاكل ،

لو اتاخد اول تلات شهور يعمل teratogenicity وهنسمع ان شاء الله ان الـAspirin بيعمل cardiac septal defect تبقى الـ atria أو الـvenricles فاتحة على بعض يعمل بقى cyanosis

ومشاكل بعد الولادة ،

اومال ايه مشاكله بقى لو اتاخد before labor ؟

ايه رأيك فى الـfetus هيحصله ايه ؟ مفيش

خلاص مشكلة الـteratogenicity ، انا كان عندى حاجة كدة ممر بين الـpulmonary وبين الـaorta كان اسمه ductus arteriosus ، مين اللى مخليه patent ؟؟

الـprostaglandins بالذات اللى جاية من الـplacenta بتاعة الأم أنا اديت NSAID عملت ايه فى تصنيع الـprostaglandins ؟ وقفتها .. عملت ايه فى الـductus ده ؟

عملت premature closure .لو اتقفل الـductus ده فى الـuterus فى الـintrauterine life يحصل مشكلة اسمها hypertension pulmonary ويبقى الطفل عنده مشكلة كبيرة فى الـlung والـheart نتيجة الضغط العالى علشان انت قفلت الوصلة بين الـpulmonary والـaorta ..

يبقى دى مشكلة نمرة واحد لو اتاخد late in pregnancy .

المشكلة نمرة اتنين ..

هو ايه الحاجة الحلوة اللى بتخلى الـuterus يـcontract كدة وقت الولادة ؟! الـprostaglandins دى بتعمل زى الـoxytocins .. oxytocic action ، لما ادى الـAspirin منعت الـprostaglandins يحصل ايه فى الـ uterus ؟؟ relaxation ، يسموها ايه ؟ tocolytic .. طب ايه رايك فى الولادة بقى ؟؟ هتبقى سهلة ولا متعسرة شوية ؟ يحصل delayed labor قبل الولادة والـuterus مش عايز ينقبض ؛ لأن الأم اخدت حاجة منعت الـ formation of prostaglandins .

المشكلة التالتة ،

بيحصل دايماً بعد الولادة نزيف ، الـAspirin فى الـblood بيزود احتمالات الـbleeding فيزود اوى اوى احتمالية

الـpostpartum hemorrhage ، تلاقى دكاترة النسا الشاطرين يوقفوا الـAspirin ده قبل الولادة بشوية .

يبقى ده بالنسبة للجزء بتاع الـdistribution .

الـmetabolism أو الـfate

فيه كتب بتكتب كدة أرقام تقريبية شوية ، يقولك 75% of asoirin is metabolized by the liver ،، 25% منه بينزل فى الـurine .. unchanged .. يعنى تلات أرباعه معتمد على الـliver ، بيحصل ايه بقى فى الـ liver ؟ الـAspirin لما بيعدى على الـliver معظمه بيحصله conjugation بيتحط عليه مادة اسمها glucuronic acid وبيتحط عليه مادة مهمة اسمها glycine وهيحولى الـaspirin الى مادة ملهاش قيمة اسمها salicyluric acid تنزل فى الـurine ،،

خلى بالك بقى جزء بسيط اوى من الـAspirin فى الـliver يحصله oxidation مش conjugation وبيدى مادة اسمهاgentisic acid ويُقال انها is an active metabolite يعنى ليه قدرة شوية انه يعالج pain وfever وغيره . افتكر بس الـgentisic acid ده دلوقتى علشان هقولك عليه كمان شوية لأنه بيعمل عيب خطير اوى فى بعض الناس .

يبقى آدى الـmain fate بتاع الـAspirin ، قبل ما نوصل للـdrug interactions المحاضرة الحايجة ، عايز حد يقولى **2 drug interactions :**

١- نمرة واحد هيزيحوا الادوية التانية من على الـplasma proteins وهيزيح دايماً الادوية المستضعفة اللى هى الـ warfarin، او الـ oral anticoagulants و الـoral hypoglycemics ،

٢- الـdrug interaction التانى : الدوا ده بيتكسر فى الـliver بالـhepatic microsomal enzymes يبقى لو اخدت معاه inducer هيتكسر بسرعة ، اخدت معاه inhibitor مش هيتكسر .

تعالى بقى للجزء اللى باقيلنا فى الـaspirin اللى بينزل فى الـurine unchanged ، ده مهم،ليه بقى ؟! ده اللى اقدر اتحكم فى كمية نزوله فى الـurine ، ده اللى اقدر ازوده او اقلله .

اعملها ازاى ؟؟

اغير الـpH بتاع الـurine ، لو انا عندى تسمم بالاسبرين وعايز ازود الـrate of renal excretion اخلى الـurine --> alkaline بـ sodium bicarbonate ،

افرض بقى مجازاً عايز احتفظ بالاسبرين عايز اعلِى الـlevel بتاعه فى الـplasma ، اخلى الـurine --> more acidic بحاجة مثلاً زى الـVit.C او الـAmmonium chloride .

آخر حاجة مكتوبة عندك فى الكتاب فى الـkinetics ، سيبك من الـt1/2 ماتحفظش ارقام ، بس آخر معلومة معتمدة للاسف على الجينرال ودى يمكن اصعب حتة فى الجينيرال ، حاجة اسمها الـfirst order kinetics والـ zero order kinetics ، مش هشرحها دلوقتى طبعاً لأنها هتضيع وقت الحصة ، بس انا عايز اقولك ان فيه طريقتين للتخلص من الدوا ، فى طريقة اسمها first order دى معناها انك انت بتكسر percent من الدوا كل وحدة زمن ، يعنى نفترض انك بتكسر ١٠% من الجرعة الموجودة فى جسمك كل ساعة ،

الـzero order معناها انك بتكسر amount او بيسموها number of moles بتكسر عدد جزيئات معينة كل ساعة ، هى فى الجرعات الصغيرة مش فارقة معانا اوى مش كدة ، يعنى لو قولتلك انا اخدت جرعة 100ml والدوا ده

بيتكسر منه 10% يبقى يتكسر منه كل ساعة اد ايه ؟ يبقى يتكسر 10ml ، والدوا الـzero order اخدت 100ml بيتكسر منه فى الساعة 10ml ، يبقى فى الجرعة الصغيرة مش باين فرق ، هنا 10 وهنا 10 .

تعالى بقى ادى جرعات كبيرة ، يعنى ادى 1000ml ، فى الاولانى هيتكسر اد ايه وفى التانى اد ايه ؟؟ فى الاولانى بتاع الـfirst order هيتكسر 10%` يعنى 100ml لكن فى التانى 10ml ثابتة .

افتكر بس الفكرة فى **الـfirst order** بتبقى proportion

وفى **الـzero** بتبقى number او amount of drug

طب هو ليه بيحصل حكاية الـzero order دى للدوا ؟ او يحصله saturation او ميتكسرش غير كمية معينة اللى هى مثلاً 10ml ؟ لأن الـenzymes المسئولة عن تكسيره are saturable ، يعنى مثلاً ده enzyme بيكسر الـAspirin ده يقدر يكسرلك 10mole ، لو اخدت 1mole هيتكسر ، اتنين هيتكسر ، تلاتة وهكذا لحد ما اوصل للـ 10 .

بعد كدة ايه اللى بيحصل بقى لو خدت 20mole ، عملية الـ metabolism بتبطأ بقى عقبال ما اكسر الـ10 المتشالين على الـenzyme وابدأ اكسر الـ10 اللى وراهم .

يبقى مين اللى احتمال يعمل تسمم اكتر الـfirst ولا الـzero ؟؟ الـzero .

الـAspirin مكتوب عليه ايه بقى ؟؟ إن فى الجرعة الصغيرة follows first order kinetics ، وفى الجرعة الكبيرة follows zero order kinetics ،، حد يعرف يفسر هالى ؟؟

علشان هيحصل saturation للـenzymes ، لو اديت جرعة اقل من كفاءة الـenzyme كل ما تدى هيتكسر ، لكن لو وصلت للـsaturation of enzyme معناها انك هتضطر لما جزء من الـenzyme يفضى فيكسر .

كل الادوية are first order kinetics ما عدا ٣ (الـAspirin والـPhenytoin بتاع علاج الصرع والـArrythmia ودوا مش مهم بالنسبالنا اللى هو الكحول ، الناس اللى بتشرب خمرة) دول التلات ادوية اللى بيخضعوا لقانون الـ zero order kinetics ، بس بأنهى جرعة ؟؟ large dose ، تلاقى الـAspirin كل ما ازوده يزيد الـelemination بتاعه لغاية ما يوصل لحاجة زى plataue كدة علشان هى بيبقى حصل saturation .